

DISTRIBUSI PENDERITA SINDROM DOWN BERDASARKAN ANALISIS SITOGENETIK DI LABORATORIUM CEBIOR

Impi Belinda¹, Sultana MH Faradz², Farmaditya Eka Putra³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Profesor bidang Genetik, Staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Sindrom Down adalah suatu kondisi dimana seseorang memiliki jumlah kromosom yang berlebih dalam bentuk trisomi 21 klasik, translokasi, atau mosaik. Salah satu faktor yang meningkatkan risiko untuk melahirkan bayi dengan sindrom Down adalah usia ibu. Sindrom Down merupakan salah satu indikasi perlunya dilakukan analisis sitogenetik untuk mengetahui adanya kelainan kromosom.

Tujuan : Untuk mengetahui distribusi kelainan kromosom pada penderita sindrom Down di laboratorium CEBIOR pada tahun 2006-April 2015.

Metode : Jenis penelitian ini adalah deskriptif prospektif dan retrospektif dengan desain penelitian cross sectional.

Hasil : Dari 95 pasien, didapatkan 38 (40,0%) pasien dengan kariotip 47,XX,+21; 50 (52,6%) pasien dengan 47,XY,+21; 1 (1,1%) pasien dengan 47,XX,+21/ 46,XX; 2 (2,1%) pasien dengan 47,XY,+21/ 46,XY; 1 (1,1%) pasien dengan 46,XY,+21, t(8;21); 2 (2,1%) pasien dengan 46,XX,+21,t(21;21)(q10;q10); dan 1 (1,1%) pasien dengan 46,XY,+21,t(21;21)(q10;q10). Distribusi usia ibu yang melahirkan dengan kejadian sindrom Down terbanyak adalah antara 36-40 tahun (31,6%), 31-35 tahun (24,2%), 26-30 tahun (22,1%), 41-45 tahun (14,7%), dan 20-25 tahun (7,4%).

Kesimpulan : Bentuk kelainan kromosom terbanyak pada pasien sindrom Down adalah trisomi 21 klasik. Anak dengan sindrom Down lebih banyak dilahirkan oleh ibu dengan usia lebih dari 35 tahun. Ibu dengan usia lanjut lebih berisiko untuk melahirkan anak dengan sindrom Down.

Kata kunci : Sindrom Down, Usia Ibu, Analisis Sitogenetika

ABSTRACT

DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH DOWN SYNDROME BY CYTOGENETIC ANALYSIS IN CEBIOR LABORATORY

Background : Down syndrome is a condition when a person has an extra number of chromosomes 21 in the form of either classical trisomy 21, translocation or mosaic. The age of the mother is one of the factors that increases the risk of having a baby with Down syndrome. Down syndrome is one of indications for cytogenetic analysis in which it shows the chromosome abnormalities.

Aim : To determine the distribution of chromosome abnormalities in patients with Down syndrome referred to Cebior Laboratory from 2006 until April 2015.

Methods : This study is a prospective and retrospective descriptive with cross-sectional design.

Results : Amongst 95 patients, there were 38 (40,0%) patients with karyotype 47,XX, +21; 50 (52,6%) patients with 47,XY, +21; 1 (1,1%) patients with 47,XX+21/ 46,XX; 2 (2,1%) patients with 47,XY, +21/ 46,XY; 1 (1,1%) patient with 46,XY, +21, t(8;21); 2 (2,1%) patient with 46,XX,+21,t(21;21)(q10;q10); and 1 (1,1%) patient with 46, XY, +21,t(21;21)(q10;q10). The distribution of maternal age with Down syndrome in descending order were 36-40 years old (31,6%), 31-35 years old (24,2%), 26-30 years old (22,1%), 41-45 years old (14,7%), and 20-25 years old (7,4%).

Conclusion : Most patients with Down syndrome had classical trisomy 21. The majority of babies with Down syndrome were born from mothers aged older than 35 years old. Therefore advanced maternal age have a higher risk for having a baby with Down syndrome.

Key words : Down syndrome, age of mother, cytogenetic analysis

PENDAHULUAN

Disabilitas intelektual ditandai dengan gangguan fungsi kognitif secara signifikan dan termasuk komponen yang berkaitan dengan fungsi mental dan keterampilan fungsional suatu individu di lingkungan mereka. Beberapa etiologi dari disabilitas intelektual telah diketahui, seperti penyebab biokimia, kelainan kromosom, mutasi gen tunggal, gangguan multifaktorial atau karena faktor lingkungan seperti toksin, infeksi, dan trauma. Disisi lain, masih ada sekitar 40% terjadinya disabilitas intelektual yang tidak diketahui penyebabnya.¹ Prevalensi disabilitas intelektual (IQ<70) diperkirakan sekitar 3% di seluruh dunia.²

Sindrom Down adalah suatu kondisi dimana seseorang memiliki jumlah kromosom yang berlebih dalam bentuk trisomi 21 klasik, translokasi kromosom 21 dengan kromosom lainnya, dan mosaik trisomi 21.³ Sindrom Down adalah penyebab utama terjadinya disabilitas intelektual.⁴ Salah satu faktor yang meningkatkan risiko untuk melahirkan bayi dengan sindrom Down adalah usia ibu.³

Analisis sitogenetik adalah studi tentang jumlah dan struktur umum dari 46 kromosom, yang juga dikenal sebagai kariotip.⁵ Mengenali kelainan kromosom pada pasien dengan sindrom Down bermanfaat untuk diagnosa yang lebih terarah dan penanganan yang lebih tepat, oleh karenanya peneliti merasa perlu untuk melakukan penelitian ini. Penelitian ini telah dilakukan di Pusat Riset Biomedik (*Center for Biomedical Research/CEBIOR*) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif prospektif dan retrospektif dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dan pengumpulan data dilaksanakan pada Bulan Maret

sampai dengan Bulan Mei 2015 di laboratorium CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penelitian ini melibatkan 130 pasien yang dirujuk ke laboratorium CEBIOR dengan diagnosis sindrom Down. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah data pasien yang dirujuk ke laboratorium CEBIOR dengan diagnosis sindrom Down untuk melakukan pemeriksaan kromosom pada bulan Januari 2006-April 2015 dengan kriteria eksklusi bukan data pasien yang dirujuk dengan diagnosis sindrom Down dan pasien yang tidak diketahui usia ibunya saat melahirkan.

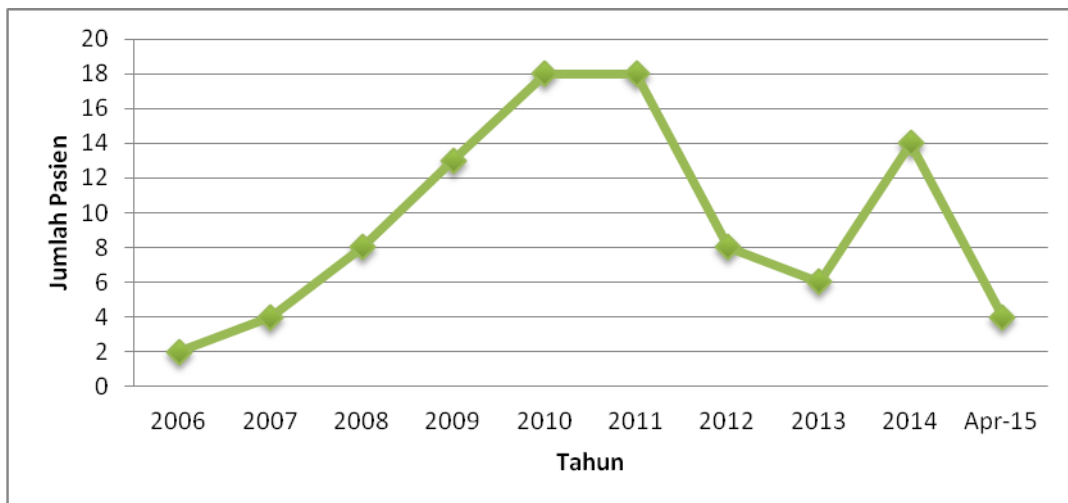
Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder yang diperoleh dari catatan medik di laboratorium CEBIOR. Analisis data secara deskriptif dengan menggunakan program *SPSS for windows*.

HASIL PENELITIAN

Total sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 130 pasien yang dirujuk dengan diagnosis sindrom Down pada bulan Januari 2006-April 2015. Dari 130 pasien yang masuk, hanya terdapat 95 (73,1%) pasien yang memenuhi kriteria penelitian.

Tabel 1. Data pasien yang dirujuk dengan diagnosis sindrom Down di laboratorium CEBIOR.

Tahun	Pasien Yang Dirujuk Dengan Diagnosis Sindrom Down	Pasien Yang Memenuhi Kriteria Penelitian
2006	2	2
2007	4	4
2008	11	8
2009	16	13
2010	19	18
2011	19	18
2012	10	8
2013	9	6
2014	31	14
Apr-15	9	4
Total pasien	130	95



Gambar 1. Distribusi pasien dengan diagnosis sindrom Down pada tahun 2006-April 2015.

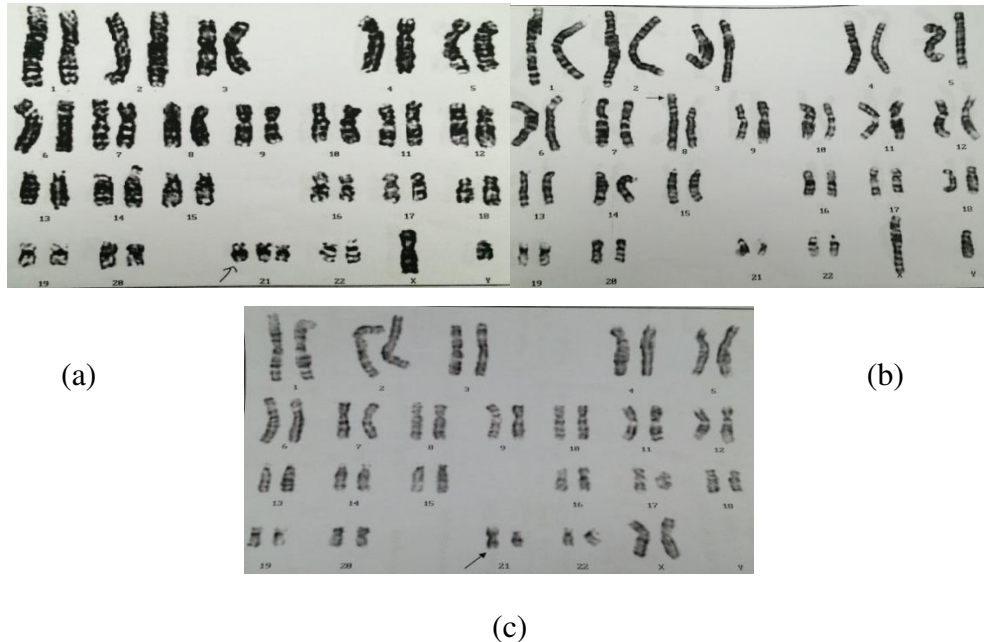
Gambar diatas menunjukkan bahwa pasien dengan diagnosis sindrom Down mengalami peningkatan dan penurunan. Pada tahun 2006-2011 pasien terus mengalami peningkatan, sedangkan pada tahun 2012-2013 mengalami penurunan. Selanjutnya pada tahun 2014, pasien kembali mengalami peningkatan.

Berdasarkan data kariotip dari 95 pasien tersebut, didapatkan 38 (40,0%) pasien dengan kariotip 47,XX,+21; 50 (52,6%) pasien dengan 47,XY,+21; 1 (1,1%) pasien dengan 47,XX,+21/ 46,XX; 2 (2,1%) pasien dengan 47,XY,+21/ 46,XY; 1 (1,1%) pasien dengan 46,XY,+21, t(8;21); 2 (2,1%) pasien dengan 46,XX,+21,t(21;21)(q10;q10); dan 1 (1,1%) pasien dengan 46,XY,+21,t(21;21)(q10;q10).

Tabel 2. Kariotip pasien sesuai dengan sindrom Down.

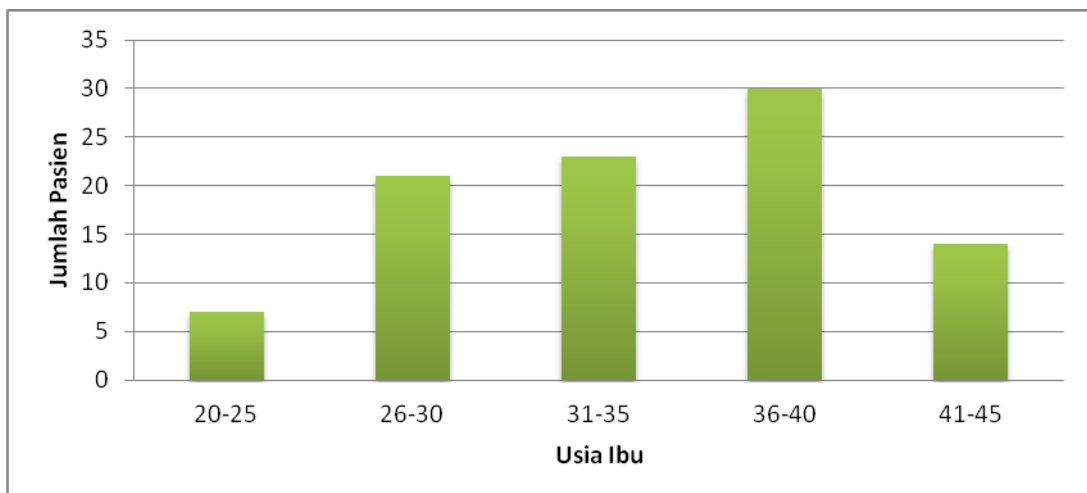
Kelainan kromosom	Kariotip	Jumlah
Trisomi 21 klasik	47,XX+21	38
	47,XY+21	50
Trisomi 21 mosaik	47,XX+21/ 46,XX	1
	47,XY+21/ 46,XY	2
Unbalanced translokasi	46,XY,-8+der8(8;21)	1
Translokasi Robertsonian	46,XX,+21,t(21;21)(q10;q10)	2
	46, XY+21,t(21;21)(q10;q10)	1

Gambar 2. Gambaran kromosom pasien sindrom Down



Gambar (a) Trisomi 21 klasik, (b) Translokasi kromosom 8;21, dan (c) translokasi Robertsonian 21;21

Gambar diatas menunjukkan gambaran kromosom pasien dengan trisomi 21 klasik yang ditemukan pada 88 (92,6%) pasien, trisomi 21 mosaik pada 3 (3,2%) pasien, sindrom Down translokasi pada 1 (1,1%) pasien, dan translokasi Robertsonian pada 3 (3,2%) pasien.



Gambar 3. Distribusi usia ibu saat melahirkan bayi

Berdasarkan 95 pasien dengan kariotip sesuai dengan sindrom Down, ditemukan bahwa distribusi usia ibu saat melahirkan terbanyak adalah antara usia 36-40 tahun (31,6%).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan data pasien sebanyak 130 pasien yang dirujuk dengan diagnosis sindrom Down ke laboratorium CEBIOR pada bulan Januari 2006-April 2015. Dari 130 pasien, terdapat 7 (5,4%) pasien yang tidak ditemukan adanya kelainan struktur maupun jumlah kromosom yang kemungkinan memang tidak ada kelainan kromosom atau ada kelainan kromosom yang terlalu kecil (< 4 Mb) yang tidak dapat terdeteksi dengan pemeriksaan sitogenetika sehingga membutuhkan pemeriksaan molekuler dan 28 (21,5%) pasien tidak diketahui usia ibunya saat melahirkan bayi.

Sebanyak 88 (92,6%) pasien mengalami trisomi 21 klasik. Ini sesuai dengan beberapa studi yang mengatakan bahwa angka kejadian trisomi 21 klasik terjadi sekitar 94% dari semua penderita sindrom Down.^{6,7,8} Angka kejadian trisomi 21 mosaik, ditemukan pada 3 (3,2%) pasien. Kejadian ini sesuai dengan hasil studi yang didapat, bahwa angka kejadian trisomi 21 mosaik hanya mengenai sekitar 2-4% dari penderita sindrom Down.⁹ Sedangkan 4 (4,2%) pasien yang lainnya mengalami sindrom Down translokasi yang mana ini juga sesuai dengan studi yang menyebutkan bahwa jenis kelainan kromosom ini terjadi sekitar 3-4%.¹⁰ Dari 5 pasien yang mengalami sindrom Down translokasi tersebut, terdapat 4 diantaranya yang mengalami translokasi Robertsonian. Pada penelitian ini perlu dilakukan *follow up* pasien dengan translokasi Robertsonian sehingga apabila orang tua pasien ternyata didapatkan *carrier*, maka perlu diberikan konseling genetik.

Pada penelitian ini, didapatkan juga bahwa distribusi usia ibu saat melahirkan dengan kejadian sindrom Down terbanyak adalah antara usia 36-40 tahun (31,6%). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa usia ibu diatas 35 tahun memiliki resiko yang besar untuk melahirkan bayi dengan sindrom Down. Kejadian ini dikarenakan kenaikan usia ibu meningkatkan resiko *nondisjunction* pada ovum.¹¹

Pada tahun 2014, terlihat adanya peningkatan kembali jumlah pasien sindrom Down. Ini dimungkinkan karena adanya *awareness* atau kesadaran dari dokter dan keluarga mengenai kejadian sindrom Down. Kemudian, kini juga tersedia adanya laboratorium genetik seperti laboratorium CEBIOR sebagai salah satu fasilitas masyarakat untuk mengetahui apakah individu tersebut mengalami kelainan kromosom baik berupa jumlah maupun strukturnya atau tidak.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya berupa ruang lingkup dan karakteristik sampel yang terbatas, karena hanya diambil dari laboratorium CEBIOR, sehingga diperlukan adanya penelitian yang lebih luas.

SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu didapatkan 95 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Dari 95 pasien didapatkan 88 (92,6%) pasien dengan diagnosis trisomi 21 klasik, 3 (3,2%) pasien dengan trisomi 21 mosaik, dan 4 (4,2%) pasien dengan sindrom Down translokasi. Dari 4 pasien yang mengalami sindrom Down translokasi, terdapat 3 diantaranya yang mengalami translokasi Robertsonian. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa distribusi usia ibu yang melahirkan dengan kejadian sindrom Down terbanyak adalah antara 36-40 tahun (31,6%).

Perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai distribusi sindrom Down di laboratorium CEBIOR dengan berbagai faktor risiko yang dapat menyebabkan sindrom Down, perlu dilakukan pemeriksaan kromosom orang tua dan pemberian konseling genetik, serta diperlukan pencatatan yang lebih lengkap mengenai identitas dan anamnesis dari pasien di laboratorium CEBIOR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmatNya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada Prof. dr. Sultana MH Faradz, Ph.D dan dr. Farmaditya Eka Putra, M.Si.Med, Ph.D selaku pembimbing penelitian, seluruh staf laboratorium CEBIOR yang bersedia membantu kelancaran penelitian ini, serta pada keluarga dan teman – teman yang telah memberikan doa dan motivasi sehingga penelitian ini dapat penulis selesaikan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aureli A, Sebastiani P, Beato TD, Marimpietri AE, Graziani A, Sechi E, et al. Involvement of IL-6 and IL-1 Receptor Antagonist on Intellectual Disability. *Immunology letters* 162.1 (2014): P124-131.
2. Mundhofir FEP. Genetic-Diagnostic Survey in Intellectually Disabled Individuals from Institutes and Special Schools in Java, Indonesia [dissertation]. Nijmegen (Belanda): Radboud University; 2013.
3. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Facts about Down Syndrome [Internet]. c2014 [Updated 2014 Oct 20; cited 2014 Nov 25]. Available from: www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/DownSyndrome.html
4. Woodman AC, Mailick MR, Anderson KA, Esbensen AJ. Residential Transitions among Adults with Intellectual Disability across 20 years. *American journal on intellectual and developmental disabilities* 119.6 (2014): P496-515.
5. Standart Chromosome Analysis. Department of Human Genetics Division of Medical Genetics; 2008.
6. Staff H. Classification of Down Syndrome [Internet]. c2011 [Updated 2011 July 20; cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.uofmhealth.org/health-library/hw152695>
7. NHS Choices: Your health, Your Choices. Causes of Down's syndrome [Internet]. c2015 [Updated 2013 Jan 24; cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Downs-syndrome/Pages/Causes.aspx>
8. NIH: Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health and Human Development. What causes Down syndrome [Internet]. c2014 [Updated 2014 Sept 4; cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.nichd.nih.gov/health/topics/down/conditioninfo/Pages/causes.aspx>
9. Dawes CG. Mosaic Down's Syndrome [Internet]. c2014 [Updated 2014 Nov 25; cited 2015 Jan 24]. Available from: <http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=mosaic-down-syndrome-90-P02133>
10. Clark H, medical reviewer. Translocation Down Syndrome [Internet]. c2015 [Updated 2015 Jan 1; cited 2015 Jan 24]. Available from: <http://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02153>
11. Kothare S, Shetty N, Dave U. Maternal Age and Chromosomal Profile in 160 Down Syndrome Cases – Experience of a Tertiary Genetic Centre from India. *Indian J Human Genet* 2002. 2 (1): 49-5